

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 55

Les

Comas Diabétiques sans acétonurie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Décembre 1933

PAR

Fernand-Marie-Auguste GOERGER

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à TOULON (Var), le 1^{er} octobre 1908.

Examineurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur.....	Président.
PETGES, professeur.....	
DAMADE, agrégé :	Juges.
DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548415_0086

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 55

Les

Comas Diabétiques sans acétonurie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Décembre 1933

PAR

Fernand-Marie-Auguste GOERGER

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à TOULON (Var), le 1^{er} octobre 1908.

Examineurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur.....	<i>Président.</i>
PETGES, professeur.....	
DAMADE, agrégé.....	<i>Juges.</i>
DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCRÉ, SELLIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÈ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Physique médicale.....	N.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	N.
id.....	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
id.....	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....		MM. CABANNES (en congé).	
Ortopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.		N.	
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....		GOURDON.	
id.....	Clinique dentaire.....	DELGUEL.	

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE

Gage de ma profonde affection.

A MON PERE

*Capitaine des Chasseurs alpins,
Chef d'Etat-Major de la Subdivision de Toulon,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

Je te dédie ce modeste travail, trop
faible témoignage de ma piété filiale
devant tous les titres de gloire que tu
obtiens par ta vaillance et par ton sang
sur les champs de bataille.

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR L'ABBÉ M. BARGEON

*Aumônier du Bon-Pasteur à Ecully (Rhône),
Docteur en Théologie et en Philosophie de l'Université de Louvain,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

En témoignage de ma respectueuse affection.

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE ET DE LA FACULTE

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROUSTET

Qui nous a toujours aidé de ses précieux conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre plus vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales,*

Commandeur de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique.

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales,*

Officier de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a fait le très grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Que M. le Professeur Mauriac, qui a été l'inspirateur de cette étude, veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

M. le Docteur Broustet n'a cessé de nous encourager et de nous prodiguer ses conseils; nous le prions de croire à nos plus vifs sentiments de reconnaissance.

Que MM. les Docteurs P. Perrin et E. Caillard, qui nous ont aimablement apporté leur concours dans les traductions des auteurs étrangers, soient assurés de notre réelle amitié.

Que Mlles Graupaud et Nolibois, internes en pharmacie, qui ont si grandement facilité notre travail, lors de nos recherches sur la glycémie dans le laboratoire de M. le Professeur Mauriac, veuillent bien accepter nos bien vifs remerciements.

Les

Comas Diabétiques

sans acétonurie

INTRODUCTION

*« Sero medicina paratur, cum mala per longas,
invaluere moras. »*

« Le diabétique, s'il ne se soigne pas, sera emporté par la tuberculose; s'il se soigne, il succombera au coma acétonémique. » Tel était le jugement sévère que portait Laségue en 1880. Et cette mort dans le coma survient chez le diabétique avec une telle soudaineté, sous l'influence d'une cause intercurrente si minime, d'ordre aussi bien moral que physique, que plus tard le Professeur Landouzi compléta l'aphorisme de Laségue par cette image très juste dans son originalité : « Le diabétique est un colis fragile ! ».

Le coma diabétique, syndrome bien défini par sa symptomatologie clinique, n'est cependant pas le seul qui puisse emporter un malade atteint de diabète. Car, chez les diabétiques, tous les comas sont relativement fréquents : coma urémique, coma de l'hémorragie cérébrale, coma du ramol-

lissement cérébral, coma pneumonique, coma par collapsus cardiaque. Mais ces comas ne réalisent point l'entité symptomatique qu'est le « coma diabétique ». Ce ne sont, lorsqu'ils se produisent, que des « comas chez les diabétiques ».

Certes, à l'époque de Laségue et de Landouzy, avant l'ère insulinaire, le pronostic du diabète était particulièrement sombre et justifiait bien leurs craintes. Et si, de leur temps, un diagnostic différentiel précoce présentait toujours, comme aujourd'hui, le même intérêt clinique, le malade y gagnait peu du point de vue thérapeutique.

Il n'en est plus de même depuis la découverte de l'insuline et de son action remarquable sur le métabolisme des hydrates de carbone, qui est venue modifier entièrement le pronostic du diabète et du coma diabétique jusqu'alors à peu près toujours fatal.

Mais il est nécessaire qu'en présence d'un comateux, le médecin possède tous les éléments d'un diagnostic ferme et précoce. Classiquement, les éléments se ramènent à deux ordres de signes : des signes classiques d'une part (abolition de la conscience), un syndrome urinaire et sanguin d'autre part (glycosurie, présence de corps cétoniques, hyperglycémie, abaissement de la réserve alcaline).

Le syndrome urinaire, en particulier, où la présence des corps cétoniques est décelée dans l'urine par la réaction de Legal et celle de Gerhardt, est, d'après beaucoup d'auteurs, l'élément capital du diagnostic.

Or, nous avons pu réunir, dernièrement, des observations nouvelles de comas diabétiques, où les corps cétoniques étaient absents dans les urines; ce qui, tout en enlevant une partie de sa valeur à un signe primordial dans la recherche quelquefois très difficile de l'origine d'un coma, soulève en même temps une foule de problèmes et d'hypothèses sur la pathogénie du coma diabétique.

Qu'il nous soit permis maintenant d'exposer brièvement le plan que nous allons suivre au cours de ce travail.

Après un court historique, nous exposerons la sympto-

matologie du coma diabétique classique en insistant sur le rôle prépondérant donné à l'acétonurie. Ce dernier terme sera toujours pris au sens large, au sens clinique, qui englobe dans ce mot, avec l'acétone, l'acide acétylacétique et l'acide β -oxybutyrique. Ensuite, nous présenterons les principales observations qui doivent constituer les pierres angulaires de notre argumentation.

CHAPITRE PREMIER

LE COMA DIABETIQUE D'APRES LES NOTIONS CLASSIQUES

Avant de présenter les cas atypiques de comas diabétiques qui font l'objet de ce travail, il nous a semblé utile de brosser un rapide tableau de l'histoire du coma diabétique classique.

Historique.

Il faut remonter jusqu'à 1820 pour trouver le premier cas de coma diabétique dont il soit fait mention. Il ne fut publié qu'en 1828 par Aug. Wilh. von Stosch. Il s'agissait d'un homme d'une quarantaine d'années qui avait eu, il y a quelques années, un diabète grave. Un soir, il tomba subitement malade. Il était hébété, ne répondait pas aux questions, ne mangeait rien et divaguait. Malgré un vomitif que lui administra von Stosch, son état empira, il entra dans le coma et mourut vingt-quatre heures après. Il ne présentait pas de paralysie et ses pupilles réagissaient normalement. Von Stosch pensa d'abord qu'il s'agissait d'une intoxication par l'opium. Mais l'autopsie ayant révélé un œdème de la pie-mère et une certaine dureté du cerveau, il crut alors à une lésion cérébrale. La réunion de tels signes cliniques nous permet aujourd'hui, rétrospectivement, de considérer ce cas comme un coma diabétique.

Bouchardat, en 1844, dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, rapporte deux cas de coma : « Les malades affectés de la glycosurie meurent quelquefois lentement, sou-

vent aussi ils sont frappés de mort subite. Dans ces deux conditions, je n'ai plus trouvé de la glucose, ni dans l'appareil digestif, ni dans le sang, ni dans l'urine; je relate dans mon mémoire deux observations très remarquables qui se rapportent à ce fait. Il s'agit de deux malades affectés de glycosurie à un haut degré; les urines de l'un des deux contenaient même 133 g. 71 de glucose par litre la veille de sa mort; et, quoiqu'il ait été emporté par une maladie de huit heures, l'urine contenue dans sa vessie à l'heure de sa mort n'en renferme aucune trace... » Et Bouchardat de conclure que le coma était dû à une pneumonie chez les diabétiques!

Dans la cinquième édition de son ouvrage : *On the nature and treatment of stomach and urinary diseases*, Proust, en 1848, a relaté 4 cas de mort subite chez des diabétiques qu'il attribuait, selon J. Cyr, Dreschfeld et Taylor, à une dégénérescence aiguë du cœur.

En 1854, Th. von Dusch rapporte 2 cas de mort dans le coma qu'il eut l'occasion d'observer.

La même année, Sir Henry Marsh, de Dublin, observa 3 cas de mort subite chez des diabétiques.

En 1857, W. Petters, avec le concours du chimiste Lerch, montre la présence de l'acétone dans l'urine des diabétiques. Ses recherches furent confirmées trois années plus tard dans le même laboratoire par J. Kaulich.

Gerhardt, en 1863, décrit la réaction qui depuis porte son nom, mais ne peut préciser la substance qu'elle décèle. Mais Kussmaül, en 1874, mit en doute le rôle de l'acétone dans la genèse du coma diabétique.

Von Jacks, en 1880, montre que c'est à l'acide diacétique qu'est due la réaction de Gerhardt et lui attribue le rôle de provoquer le coma diabétique.

Quatre ans plus tard, Minkowski et Kulz découvrent l'acide β -oxybutyrique. Désormais, ce sera à lui que l'on imputera le coma diabétique.

Les expériences de Walter, conduites en 1867, orientèrent la pathogénie du coma diabétique dans une voie tout à fait

nouvelle. Cet auteur, en injectant de l'acide chlorhydrique dans les veines d'un lapin, déterminait un coma bientôt suivi de mort.

Stadelmann, en 1885, reprit ces expériences et émit l'hypothèse que l'acide β -oxybutyrique déterminait la mort dans le coma diabétique à cause de sa fonction acide. A partir de cette époque, le coma diabétique est considéré comme un coma acidotique.

Le coma diabétique classique.

La revue historique sommaire qui précède, nous a permis d'entrevoir l'évolution qui s'est réalisée peu à peu dans la connaissance du coma diabétique depuis l'observation princeps relatée par von Stosch, il y a plus d'un siècle. Ce ne sont d'abord que des observations où les malades, anciens diabétiques, finissent dans le coma ou sont enlevés par une mort subite. Mais les médecins qui relatent ces faits n'en accusent pas le diabète, ils notent simplement la coïncidence relativement fréquente d'une fin rapide dans le coma chez des malades diabétiques. Le diabète n'en est point pour eux la cause intrinsèque, mais ils imputent l'opium, une lésion cérébrale, une dégénérescence aiguë du cœur, une pneumonie, d'être la cause de cette mort subite. Le tableau clinique cependant est bien celui que les médecins modernes décrivent maintenant sous le nom de coma diabétique.

Puis l'acétone, l'acide acétylacétique ou diacétique, l'acide β -oxybutyrique, sont successivement découverts, et l'on assiste chaque fois à des tentatives diverses d'explications pathogéniques. Peu à peu, nos connaissances sur la formation des corps cétoniques, sur le métabolisme des matières azotées, sur les états acidotiques, le Ph et la réserve alcaline se complètent et l'on essaie d'établir la relation complexe unissant ces divers facteurs pour résoudre l'énigme de la pathogénie du coma diabétique.

Que faut-il donc entendre par coma diabétique? Quelle est la réunion de symptômes nécessaire pour pouvoir affirmer le diagnostic de coma diabétique?

Le tableau clinique du coma diabétique est relativement pauvre et l'on peut ranger sous cinq chefs principaux les signes nécessaires et suffisants pour poser ce diagnostic.

C'est avant tout l'abolition totale de la conscience. Cependant que « l'aspect général du malade est à peu près normal, son visage n'est pas cyanosé; il est souvent pâle avec une tache lilas sur les pommettes, mais les muqueuses sont normales. La respiration peut être absolument normale; d'autres fois elle présente quelques irrégularités impossibles à schématiser ou qui rappellent le rythme de Kussmaul. » (R. Boulin). Et, au besoin, on aurait pu arrêter à ce seul élément : l'abolition des fonctions intellectuelles, le tableau clinique du coma diabétique. On doit toutefois rechercher également quelques autres signes de second ordre qui ne sont pas toujours constants. C'est ainsi que l'on a décrit des modifications dans le rythme respiratoire signalées par Kussmaul, l'odeur chloroformique de l'haleine, de la mydriase, une diminution des réflexes, de l'hypotonie des globes oculaires ou signe de Krause, de l'hypothermie, de l'hypotension, etc.

Tous les autres éléments de diagnostic se trouvent dans le sang et dans les urines.

Le dosage du glucose dans le sang nous révélera une hyperglycémie. D'autres recherches de laboratoire nous renseigneront également sur l'état de la réserve alcaline et sur le Ph sanguin. Mais ces recherches sont délicates à conduire et doivent être confiées à un milieu spécialisé. C'est dire que, pour le médecin praticien, elles seront généralement irréalisables en clientèle.

Mais, par contre, les urines peuvent nous apporter des indications précieuses grâce à quelques réactions simples pouvant s'effectuer au lit du malade.

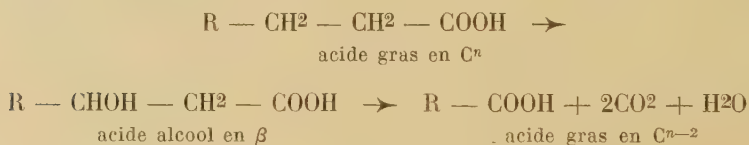
Tout d'abord, le coma diabétique s'accompagne d'une glycosurie le plus souvent abondante, atteignant en général plu-

sieurs dizaines de grammes par 24 heures, et se traduisant par une précipitation rouge brique à la liqueur de Fehling.

Deux autres réactions : la réaction de Legal et la réaction de Gerhardt nous font connaître dans l'urine la présence des corps acétoniques : acétone et acide diacétique. Ces éléments apparaissent dans l'urine dans la plupart des cas de diabète et de dénutrition, c'est-à-dire dans les cas où l'organisme n'a pas assez de glucose à sa disposition, soit qu'il y ait réellement carence, soit qu'il y ait mauvaise utilisation. Dans ces affections, l'organisme est obligé d'utiliser en compensation une plus grande quantité de corps gras, lesquels ne seront pas toujours brûlés complètement, de sorte qu'il apparaîtra des composés nouveaux : les corps cétoniques.

L'organisme brûle les acides gras suivant un processus spécial appelé en biologie : phénomène de la β -oxydation.

L'acide gras, en effet, n'est pas oxydé en fin de chaîne mais en position β , puis deux atomes de carbone se détachent, laissant un acide plus simple de deux unités selon la réaction générale :



Lorsque la combustion des acides gras est complète, ce qui est la règle chez un individu normal, elle aboutit à la formation de CO_2 et H_2O .

Lorsqu'elle est incomplète, parce qu'il y a trop de combustible en général, elle s'arrête au stade de l'acide β -hydroxybutyrique appelé couramment acide β -oxybutyrique. Cet acide s'oxyde facilement dans l'organisme pour donner de l'acide acétylacétique ou diacétique qui se dissocie à la température même du corps en acétone et en gaz carbonique. A tel point que l'on a pu dire que l'acide diacétique est de l'acétone en puissance.

Une autre réaction, celle de Lieben, est spécifique de l'acé-

tone. Mais elle est de peu d'intérêt puisque l'acétone est le moins important des corps cétoniques.

Quant à la réaction de Legal, elle indique à la fois la présence de l'acétone et de l'acide diacétique. Mais, comme elle est dix fois plus sensible pour l'acide diacétique, qu'elle peut déceler à partir de 0 g. 04, elle constitue en pratique le réactif de l'acide diacétique uniquement.

La réaction de Gerhardt, qui indique la présence de l'acide diacétique, ne devient positive qu'à partir de 1 gramme d'acide diacétique par litre. C'est la réaction qui présente, de ce fait, le plus d'intérêt pratique, car, en présence d'une réaction de Gerhardt négative, le diagnostic de coma diabétique devrait être éliminé selon les conceptions classiques.

En dernière analyse, pour poser le diagnostic de coma diabétique, les cinq conditions suivantes (et plus particulièrement la présence des corps cétoniques dans l'urine) semblaient nécessaires ;

Abolition de la conscience ;

Hyperglycémie ;

Glycosurie ;

Présence de corps cétoniques dans l'urine ;

Abaissement de la réserve alcaline et, parfois, diminution du Ph sanguin.

Les formes classiques du coma diabétique.

Mais est-ce à dire que le coma diabétique revête toujours la forme précédemment décrite ? En réalité, ce n'était là qu'un type un peu schématique de coma diabétique et nous allons exposer maintenant ses divers aspects cliniques.

Dans notre précédent tableau, il s'agissait du coma terminal d'un diabète avec acidose et dénutrition.

Dans le diabète sans acidose ni dénutrition, le coma survient généralement chez des sujets plus âgés et résulte d'un facteur accidentel pouvant retentir sur les divers organes.

Il est des comas où un symptôme peut prédominer et l'on pourra ainsi décrire :

- une forme dyspnéique avec rythme de Kussmaul;
- une forme vertigineuse;
- des formes digestives (vomitives, diarrhéiques, pseudo-cholériques, pseudo-occlusives, pseudo-péritonitiques, pseudo-appendiculaires);
- une forme cardio-vasculaire.

Cette dernière a pour caractéristique l'effondrement de la tension artérielle qui, d'emblée, tombe à 7, voire même à 5. Elle s'accompagne de cyanose, d'un refroidissement très accusé des extrémités avec parfois de l'anurie.

Au cours de la grossesse, la diabète s'accompagne presque toujours d'acidose, et, à partir du sixième mois, le coma peut se produire avec une rapidité foudroyante.

Le coma diabétique présente parfois des signes qui ne relèvent pas du diabète mais d'une affection qui lui est associée. Les plus fréquents sont des comas associés à des phénomènes infectieux où l'hypothermie habituelle au coma diabétique est remplacée par un certain degré d'hyperthermie.

Le coma diabétique peut s'accompagner de quelques signes d'insuffisance hépatique (hémorragie). Il peut aussi coexister avec des accidents cérébraux.

Enfin, divers auteurs en France, Chabannier, Delore, Merklen; à l'étranger, Poulton, Clarke-Begg, Brinton, Warburg, ont signalé la fréquence de troubles de la fonction rénale au cours du coma diabétique. Cette notion est importante du point de vue qui nous occupe dans ce travail. Nous devons tout d'abord écarter les erreurs de diagnostic si faciles à commettre et qui consistent à prendre un coma urémique pour un coma diabétique. Car il est fréquent de voir s'installer chez des diabétiques, gros mangeurs, une néphrite chronique. Mais, dans ce cas, la réaction de Gerhardts est négative. L'élévation du taux de l'urée sanguine est énorme,

dépassant 2 grammes, tandis que la réserve alcaline est abaissée et demeure supérieure à 20 volumes.

A côté de ces formes de comas urémiques chez des diabétiques, les auteurs précités ont signalé la fréquence, au cours du coma diabétique, d'un certain degré d'azotémie. Cette participation rénale se traduisait par une albuminurie plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à 4 gramme, par de la cylindrurie, ainsi que par une élévation légère du taux de l'urée qui va autour de 2 grammes. Cette azotémie serait la conséquence d'une véritable néphrite contemporaine du coma diabétique. Et à l'appui de cette hypothèse on pourrait citer les lésions des tubes contournés décrites par Ebstein, par Strauss et par Merklen. Il semble bien, en définitive, que l'on doive envisager l'existence de comas avec participation rénale et de comas sans participation rénale.

Or, parmi toutes les formes cliniques classiques, divers auteurs ont, depuis l'observation publiée par Revillet en 1914, signalé des cas de comas diabétiques atypiques, caractérisés par une absence des corps cétoniques dans l'urine.

Tout dernièrement encore, deux cas de comas diabétiques sans acétonurie ont pu être observés et étudiés dans le service de M. le Professeur Mauriac.

Il nous a paru utile de rechercher les observations antérieures, afin de les rapprocher, de les comparer et de voir si elles ne constituent pas un type clinique bien défini que pourrait revêtir, dans certains cas, le coma diabétique.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

« La médecine ne s'enrichit que par les faits; en fournir de nouveaux, ce serait donc fournir de nouvelles lumières; mais lorsqu'ils sont pour ainsi dire tous connus, ou du moins lorsqu'il est difficile d'en produire qui n'aient point été relatés par quelque observateur, c'est à les rapprocher que le médecin, jaloux de s'acquitter envers l'humanité, doit s'occuper. »

(BROUSSAIS, *Histoire des phlegmasies chroniques*, t. I, préface, p. 4.)

Nous n'avons point voulu, dans ce chapitre, citer *in extenso* toutes les observations de comas diabétiques sans acétonurie publiées depuis celle de Revillet en 1914.

Dans beaucoup d'entre elles, nous avons largement abrasé des antécédents sans intérêt pour le sujet qui nous concerne. Quelquefois même, nous nous sommes permis d'en résumer certaines en insistant seulement sur la période comateuse avec son cortège de signes cliniques et les résultats des analyses de laboratoire.

L'étude de l'ensemble de ces observations va nous permettre de synthétiser les diverses opinions émises à leur sujet, de les discuter et d'en tirer les conclusions dans notre dernier chapitre.

I. — *Observations inédites.*

OBSERVATION I.

(Service de M. le Professeur MAURIAC.) —

Mme X..., âgée de 50 ans, est apportée au mois d'avril 1933 dans le service de M. le Professeur Mauriac.

Elle est depuis vingt-quatre heures dans un coma complet.

On ignore à peu près tout de l'histoire et des antécédents de la malade, qui vivait seule. Ses voisins savent seulement qu'elle était diabétique.

Son coma a bien toutes les apparences d'un coma diabétique.

Il est profond. La respiration est souple et revêt le type de Kussmaul. L'haleine de la malade ne dégage pas d'odeur acétonique. La face est rosée; les extrémités sont violacées. La malade est refroidie.

On sent à peine le pouls radial. La tension artérielle est de 8-6 avec indice de $1/2$ (à l'appareil de Pachon).

L'examen somatique complet n'apporte aucun renseignement complémentaire.

Dans les urines recueillies par cathétérisme — et très rares — on trouve du sucre : 25 grammes par litre. Mais, malgré des tentatives multiples, malgré l'emploi de réactifs neufs, préparés extemporanément, les réactions de Legal et de Gerhardts restent toujours négatives.

On veut alors étudier le sang, pour vérifier si le diagnostic de coma diabétique reste exact malgré cette absence d'acétonurie. La ponction veineuse est impossible.

La ponction artérielle, très difficile en raison du collapsus vasculaire, ne permet de recueillir que quelques centimètres cubes de sang : ils suffisent pour constater que la glycémie est élevée à 3 grammes et la réserve alcaline abaissée à 5 volumes de CO_2 pour 100 cm^3 de sang.

Toutes les autres analyses sont impossibles.

Malgré la mise en jeu d'une thérapeutique intensive par l'insuline, le sérum glucosé, l'ouabaine, la malade meurt quelques heures après son entrée à l'hôpital.

OBSERVATION II.

(Service de M. le Professeur MAURIAC.)

Mme X..., âgée de 52 ans, rentre dans le service de M. le Professeur Mauriac le 4 novembre 1933. Elle est dans un coma à peu près complet et d'après les voisins il s'agirait d'une ancienne diabétique dont l'affection remonterait à trois ans environ. Elle aurait été traitée par l'insuline et aurait suivi un régime. Mais il est impossible d'obtenir plus de précisions. On sait seulement que quatre à cinq jours avant son admission à l'hôpital, la polydypsie et la polyurie diminuèrent. La perte d'appétit était complète et elle avait eu quelques vomissements. Elle souffrait, en outre, de maux de tête et était dans un état d'agitation accompagné d'insomnie. Un médecin, qui la visita à ce moment, lui fit une piqûre de Pantopon.

A son examen, le jour de son entrée dans le service, le visage de la malade était pâle avec les yeux enfoncés. La recherche du signe de Krause fut positive. La peau était flasque, gardait le pli. En somme, la malade réunissait parfaitement chez elle les signes du syndrome de déshydratation aiguë décrit par Chauffard.

La respiration était bruyante sans revêtir toutefois le rythme de Kussmaul.

Son haleine dégageait une forte odeur d'acétone.

Au point de vue neurologique, c'était bien un coma complet, les réflexes tendineux étaient faibles, mais conservés.

Le pouls était rapide et petit.

Les bruits du cœur étaient rapides, mais pas mous.

La tension artérielle était caractérisée par une maxima de 7, une minima de 6. L'indice oscillométrique était de 1,5.

L'analyse des urines recueillies par cathétérisme révéla la présence de :

Sucre : 42 g. 90.

Acétone et acide diacétique : 0 g. 40.

L'acide β -oxybutyrique ne put être dosé.

L'analyse du sang recueilli par ponction artérielle donna les résultats suivants :

Sucre : 6 g. 66.

Azotémie : 0 g. 33.

La mesure de la réserve alcaline révéla un abaissement allant jusqu'à 16,8 volumes de CO₂ au lieu de 52 volumes.

On fit à la malade un traitement insulinique intensif renforcé par des injections d'ouabaine et de solucamphre.

A 16 heures : Les urines renfermaient encore 37 grammes de sucre par litre. En somme, après 150 unités, l'insuline n'avait pas agi.

A 22 heures : La respiration devient superficielle; le pouls est incomptable. La malade meurt dans le collapsus cardiaque.

II. — *Revue des observations antérieures.*

OBSERVATION III.

(REVILLET, *Lyon médical*, 1914, p. 815.)

Mme X..., 72 ans. Sa mère est morte tuberculeuse à l'âge de 27 ans.

Réglée à l'âge de 16 ans. Les époques ont toujours été douloureuses et très irrégulières, elles n'apparaissent que trois ou quatre fois par an. Mariée à 23 ans, n'a jamais eu d'enfant, ce qu'elle attribue à sa dysménorrhée, disant que dans sa jeunesse elle avait été aussi peu femme que possible. Néanmoins bonne santé, sauf quelques douleurs rhumatismales articulaires, musculaires ou

névralgiques. A eu des poussées d'eczéma du côté de la figure et des organes ano-vulvaires. N'a jamais souffert du foie.

A l'âge de 60 ans, devient diabétique. La glycosurie est survenue à la suite d'une violente émotion (son mari meurt subitement devant elle).

La quantité de sucre n'a jamais dépassé 40 à 50 grammes par vingt-quatre heures.

Quelques années après survenait une cystite chronique extrêmement rebelle, et qui a résisté à tous les traitements.

En 1911 et 1912, la malade passe ses hivers à Cannes, elle suit assez exactement un régime antiglycosurique; à ce moment, le sucre ne dépasse pas 12 à 14 grammes par vingt-quatre heures.

Elle revient à Cannes en décembre 1913 très amaigrie et affaiblie. Ne suit plus de régime antidiabétique depuis qu'elle a rencontré en Allemagne un médecin qui lui a dit que son diabète était négligeable, le taux du sucre dans les urines étant négligeable, et qu'elle n'avait à se priver d'aucun aliment féculent ou contenant du sucre. La cystite est toujours intense. Il y a de la pollakiurie; pendant la nuit seule, il y a plus de 20 mictions.

Les urines sont troubles, très sédimenteuses, elles contiennent du pus et des cellules épithéliales pavimenteuses de la vessie. Sucre : 25 grammes par vingt-quatre heures. Traces d'albumine.

Rien d'anormal du côté du poumon, cœur et foie. Malgré toutes nos exhortations, la malade continue à se nourrir presque exclusivement d'aliments sucrés, confitures, entremets, pâtisseries, chocolat.

L'appétit décroît progressivement, en même temps que la faiblesse et l'amaigrissement s'accroissent.

Le 16 janvier 1914, la malade s'alite, l'appétit est nul, la seule nourriture consiste en oranges et en champagne. Constipation opiniâtre. Les jours suivants, évacuation à peu près complète.

Le 20 janvier, subdélirium. La malade ne peut plus se soulever sur son lit. Sucre : 3 grammes par vingt-quatre heures. Pas d'acétonurie. On cherche à nourrir la malade par des lavements alimentaires, qui ne sont pas tolérés, mais rejetés immédiatement.

23 janvier : Le subdélirium a fait place à un état comateux. Res-

piration suspirieuse, surtout l'expiration, qui est prolongée. Pas de sucre ni d'acétone dans les urines.

26 janvier : Consultation avec le Professeur Lépine. L'urine examinée avec le plus grand soin ne donne pas de réaction de Gerhardt, mais une trace d'albumine. Le pouls est à 120, il est remarquablement fort. Les globes oculaires ont une consistance tout à fait normale. La température est normale. La respiration ample, le coma absolu. Nulle excitation ne paraît ressentie; la malade est très maigre; pas de trace d'œdème. Cet état se maintient encore plus de quarante-huit heures et la mort survient le 29 janvier.

OBSERVATION IV.

(Les trois cas de I. ROSENBLOOM. Citation du passage de son article in *N. Y. Medical Journal* 1925.)

Les trois cas de coma diabétique que j'ai étudiés, qui diffèrent si totalement de nos idées modernes sur l'acidose comme cause de coma peuvent être envisagés ensemble dans cette communication. Ils étaient tous trois d'un type très grave, avec intolérance aux hydrates de carbone et, malgré une diminution de la quantité des matières protéiques ingérées, il n'y avait pas une diminution du sucre rejeté. Ces cas furent étudiés pendant une période qui varia entre une semaine et deux mois. Pendant ce temps, l'urine contenait une quantité normale d'azote ammoniacal et ne présentait aucune trace d'acétone, d'acide diabétique et d'acide β oxybutyrique. Il n'y avait pas de troubles rénaux. L'urine contenait des quantités excessives d'azote colloïdal, de soufre neutre et d'acides aminés. La mort se produisit dans un coma diabétique typique.

On peut soutenir cependant que les corps acétoniques n'étaient pas éliminés mais retenus.

Dans le dernier cas étudié, 200 cm³ de sang furent prélevés, un peu avant la mort. On trouva seulement quelques faibles traces d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β -oxybutyrique. L'azote non protéinique du sérum sanguin était en quantité normale. Ce

cas est particulièrement intéressant du fait que, cinquante heures avant la mort, une débâcle de cylindres granuleux se montra dans l'urine. L'urine était trouble à cause de la présence de cette énorme quantité de cylindres.

OBSERVATION V.

(Mac CASKEY, J. A. M. A., 29 janv. 1916.)

(Les antécédents de cette observation ont été résumés.)

Un cas fatal de coma diabétique sans acide diacétique.

Mme H..., âgée de 53 ans, entre à l'Hôpital Saint-Joseph le 5 novembre 1913. Les antécédents familiaux étaient entièrement négatifs. La santé de la malade avait toujours été bonne. Au mois de septembre la malade commença à perdre ses forces, son poids diminuait. Elle avait toujours soif. « Elle ne pouvait se rassasier ». Elle se levait cinq ou six fois la nuit pour uriner. Il n'y avait pas de polyphagie, mais, au contraire, une anorexie complète. La malade avait perdu 15 kilos depuis le commencement de sa maladie et avait une dyspnée considérable. Elle présentait des nausées constantes, quelquefois très violentes, mais sans vomissements.

A son entrée la malade était très faible, sans toutefois que l'état général soit mauvais.

L'examen des urines pratiqué au moment de son entrée à l'hôpital révéla que les urines étaient acides, avec un poids spécifique de 1.025. Il y avait présence d'albumine et de sucre. Urée : 5 pour 1.000. La quantité d'urée ramenée à vingt-quatre heures était égale à 5 g. 4.

L'indican et l'acétone étaient tous deux absents.

Microscopiquement, il y avait de nombreux cylindres hyalins et granuleux, des leucocytes et des cellules épithéliales.

L'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine donna : pendant la première heure, 310 pour 1.000; pendant la deuxième heure, 120 pour 1.000. Au total 430 pour 1.000.

Pendant les premières vingt-quatre heures l'émission d'urine

fut de 3 l. 400 et elle varia par la suite jusqu'à atteindre 4 litres. Le 22 novembre, la quantité fut de 4 l. 120 avec 33,3 pour 1.000 de sucre.

Ce jour-là on fit une soigneuse analyse de sang, qui donna :

6,66 pour 1.000 de sucre;

0,20 pour 1.000 d'urée.

Constamment on trouva de l'acétone, mais jamais on ne put déceler l'acide diacétique ni l'acide β -oxybutyrique.

Le huitième jour, vers 7 h. 30, la malade tombe dans le coma et, malgré une thérapeutique alcaline intensive, elle meurt à 11 heures du soir.

L'autopsie ne put être pratiquée.

OBSERVATION VI.

(Sommaire de l'observation de Höst,
in *Norsk Mag. for Lægevidenskab*, n° 12, 1920.)

Un bijoutier de 53 ans fut admis à l'hôpital, atteint de coma diabétique et mourut le jour suivant.

D'après son fils, le malade avait eu soif et n'allait pas bien depuis quelques mois. Il n'avait pas été vu par un médecin jusqu'à son entrée à l'hôpital.

A son admission, le malade était somnolent. L'haleine sentait l'acétone. Le pouls n'était pas perceptible. L'examen physique fut négatif. Il n'était possible de voir ou de sentir aucune veine.

Plusieurs incisions dans le bout des doigts ne saignèrent pas et ce n'est qu'une incision plus profonde qui donna assez de sang (0 cm³ 2) pour un double dosage du sucre dans le sang (par la méthode de Hagedorn et Norman Jensen). Les deux dosages révélèrent 1,28 p. 100 de sucre dans le sang.

Le malade reçut 1.500 cm³ de sérum physiologique par voie sous-cutanée et 1.000 cm³ de bicarbonate de soude à 4 p. 100 par voie buccale.

Quatorze heures plus tard le malade, n'ayant pas émis d'urine, fut sondé et l'on retira 15 cm³ d'urine.

Les urines étaient acides, contenaient une trace d'albumine, pas d'acide diacétique (réaction de Gerhardt), mais 4,8 p. 100 de sucre (méthode polarimétrique).

OBSERVATION VII.

(S. KJELLAND MÖRDRE, in *A. M. Scandinavica*, vol. LV, p. 341.)

Un cas de coma diabétique avec insuffisance rénale.

Une ouvrière travaillant au tabac, H... (Nelly), âgée de 22 ans, était admise à l'hôpital d'Ullevaal le soir du 2 février 1921 avec du diabète et un commencement de coma.

Dans le courant du mois de mars 1919, la malade avait été soignée dans le même hôpital pour une pneumonie. On fit alors une analyse d'urine qui montra qu'elle ne contenait pas de sucre, mais était trouble, alcaline, avec présence d'albumine et de pus.

A son admission, le 2 février 1921, elle n'avait pas sa lucidité et ne pouvait donner aucun renseignement.

Durant les quatorze derniers jours, elle s'était plainte de douleurs d'estomac, particulièrement du côté droit ainsi que de céphalée et de malaise.

Elle était restée au lit la plupart du temps et avait vomi quelquefois. Durant sa maladie elle avait beaucoup souffert de la soif. Elle buvait beaucoup d'eau, fréquemment et copieusement. Il n'y avait pas d'indication certaine au sujet de la température. Quatre jours avant son admission, les douleurs d'estomac et l'état général s'aggravèrent. La nuit précédant son entrée elle était dans un état de confusion mentale et agitée.

A son arrivée dans le service II on remarqua que la malade n'avait pas sa raison et était dans un état lamentable. Les lèvres et la langue étaient sèches. Pouls : 120, petit. Température : 36°8. Les organes du thorax normaux. Sensibilité générale de la moitié

droite de l'abdomen, particulièrement au-dessous du rebord costal avec un peu de défense musculaire.

Les urines donnaient une réaction à l'albumine très nette, une forte réaction pour le sucre, mais aucune pour le pus ou le sang. Microscopiquement, on observait des cellules rondes et épithéliales, mais pas de cylindres.

A son arrivée dans le service IX la malade était comateuse. Elle poussait des cris pendant qu'on l'examinait, spécialement à la pression du côté droit de l'abdomen. Somme toute, les symptômes étaient les mêmes que ceux trouvés dans le service II. Immédiatement on lui administra par voie sous-cutanée sous le sein 400 cm³ de solution saline normale. Durant la nuit injections d'huile camphrée toutes les deux heures et injections par voie rectale qui toutefois furent rendues intactes.

Le lendemain matin le nombre des respirations était de 28, plutôt profondes et stertoreuses mais le typique « grosse Athmung » (respiration profonde) était absent. Il y avait une éruption d'herpès sur le coin gauche de la bouche. Pas d'œdème. On notait une légère raideur du cou, mais pas de signes de Lasègue, Babinsky ou Brudzinsky ou tache cérébrale. Les réflexes abdominaux étaient diminués. Pas de paralysie visible. Les pupilles étaient égales et réagissaient. Pas de strabisme.

Ponction lombaire : 5 cm³ de liquide évacué absolument clair. Vu sur une couche plus épaisse, il avait une légère teinte jaune.

Pression avant la ponction, 260 millimètres; après la ponction, 200 millimètres. On vit 5 lymphocytes sur une préparation par champs.

Quatre éléments par centimètre cube ont été trouvés dans la cellule de Fuchs-Rosenthal. Le liquide céphalo-rachidien contenait 0,88 p. 100 de sucre (méthode de Hagedorn et Norman Jensen's).

Le 3 février, la réserve alcaline selon la méthode de V. Slyke fut recherchée sur des échantillons pris le soir précédent et le matin même. Les analyses donnèrent 20,7 volumes de Co².

La teneur en sucre du sang était de 9 p. 1.000.

Il n'y avait pas de lipémie.

L'urée dans le sang (par la méthode de l'hypobromite de soude) donnait 2,57 p. 100.

La pression du sang était difficile à mesurer. Le Wassermann était négatif.

Durant son séjour à l'hôpital, la malade reçut en tout 4.800 cm³ de liquide sous forme de 2.800 cm³ de solution saline normale par voie sous-cutanée et le reste intraveineuse. On ne lui donna pas de bicarbonate. Il n'y avait pas d'émission spontanée d'urine, mais une quantité totale d'environ 500 à 600 cm³ fut recueillie par cathétérisme à 5 reprises.

Tous les échantillons d'urine donnèrent une réaction nette pour le sucre et une forte réaction pour l'albumine. La réaction de Gerhardt fut négative pour tous les échantillons. La réaction de Lange-Legal était pratiquement négative et donnait une épaisse coloration après quelques minutes sur un seul échantillon.

Les urines furent examinées à plusieurs reprises au microscope. On trouva des cellules rondes et épithéliales mais pas de cylindres. La température fut d'abord normale, mais au commencement des deuxièmes vingt-quatre heures elle était de 38°3 C. (dans l'aisselle).

La malade mourut le 4 février 1921 après un séjour de vingt-quatre heures à l'hôpital.

L'autopsie ne fut pas autorisée.

OBSERVATION VIII.

(Cas de FEINBLATT (H. M.), in *Arch. Int. Med. Chicago*, XXXIV, 1924, p. 508.)

Une enfant juive, âgée de 9 ans, fut admise dans le coma à l'Hôpital israélite le 7 janvier 1924. Rien à signaler du côté des antécédents héréditaires et personnels. La malade se portait bien jusqu'à trois semaines avant son admission, quand elle commença à souffrir d'une soif prononcée, d'une polyurie et d'une pollakiurie croissantes, de démangeaisons de la peau et d'une perte de poids progressive.

Un peu plus tard elle se plaignit de légers troubles de la vision et de mal à la tête. Deux jours avant son admission elle eut un vomissement abondant.

Examen physique. — Malade dans un profond coma, respiration à type de Kussmaul. Teint blême et cyanosé. Corps amaigri. L'haleine avait une forte odeur d'acétone. La langue était très saburrale, les gencives enflammées, les dents très gâtées. On notait des excoriations de la vulve : lésions de grattage évidentes. Température, 38°4. Pouls, 130. Respirations, 42.

Densité de l'urine 1.030; réaction acide.

Elles contiennent : 30 pour 1.000 de sucre. Faible trace d'acétone mais sans acide diacétique.

A l'admission, les analyses de sang donnèrent les résultats suivants :

Sucre : 3 g. 33 par litre.

Azote uréique : 0 g. 30.

Créatinine : 3 g. 33 pour 1.000 cm³.

La réserve alcaline, déterminée par la méthode de Van Slyke et Cullen était de 14,3 volumes de CO₂.

En dépit d'un traitement insulinique et alcalin, la mort survint après la dernière injection d'insuline. Au moment de la mort l'examen chimique du sang donna les résultats suivants :

Sucre 3 g. 33 pour 1.000, créatinine 30 milligrammes, acide urique 18 milligrammes pour 1.000, urée (azote de l') 75 milligrammes. La réaction de l'acétone fut négative. Il est à noter que 110 unités d'insuline n'avaient pu en douze heures faire tomber le taux du sucre du sang.

Examen du liquide céphalo-rachidien : sucre 3 grammes, azote uréique 0 g. 60, créatinine 0 g. 27, acide urique 0 g. 24 pour 1.000 cm³. Une trouvaille surprenante fut la présence d'une forte dose d'acétone (réaction de Legal).

OBSERVATION IX.

(Cas de W. P. ARGY résumé d'après son article publié dans *The Boston Medical and Surgical Journal*, 31 déc. 1925, p. 1236.)

Le sujet, un homme de couleur, âgé de 33 ans, a été apporté à l'hôpital dans un coma profond. Ses antécédents héréditaires et familiaux étaient sans intérêt. Depuis six mois avant son admission, il souffrait d'un besoin anormal d'hydrocarbures, de polydipsie, polyurie et fatigue constante. Ces symptômes progressèrent à tel point que dix jours avant son admission il dut s'aliter. Au cinquième jour environ (cinquième jour de lit) il fut pris de nausées, vomissements et de fortes douleurs épigastriques. Avec un régime exempt d'hydrates de carbone son état s'améliora nettement; mais deux jours avant son admission il prit une limonade et la but d'un seul trait, après l'avoir adoucie d'une once de sucre de canne. En l'espace de quelques heures, il se fit une recrudescence des symptômes primitifs et il sombra graduellement dans l'état comateux observé à son admission.

Examen. — Le malade est un homme bien constitué et bien développé, en état de profond coma. Respiration du type de Kussmaul. Congestion de la base des deux poumons. Peau sèche. Il présente une flaccidité générale des muscles associée à une perte des réflexes. Respiration, 38. Température, 98°9 F., soit 37°1 C. Pouls à 130.

Urines à réaction acide. Densité : 1.024. Elles contenaient une forte dose d'albumine, des débris muqueux, des cellules épithéliales et beaucoup de cylindres hyalins. Il y avait une forte quantité de sucre mais sans présence d'acétone ni d'acide diacétique qu'on ne put trouver après des analyses répétées.

Les globules blancs du sang atteignaient 10.000.

L'azote non protéinique du sang était de 1 gr. 25 pour 1.000. Le sucre du sang était de 17 g. 14 par litre.

On administra aussitôt au malade 500 cm³ de sérum physiologique normal intraveineux avec 50 unités d'insuline. Le sucre san-

guin une heure et demie après était à 8 g. 95 pour 1.000 cm³. On lui donna 20 unités d'insuline toutes les trois heures à raison de 4 doses, mais jamais il ne montra qu'il reprenait conscience, si ce n'est par de légères réactions à des excitants douloureux. Il ne parut pas non plus vraisemblable que son coma prit l'allure d'un shock hypoglycémique.

Avec l'insuline, le sujet prit un grain et demi de digifoline en injections sous-cutanées toutes les quatre heures, de l'eau salée physiologique en lavement et des lavages d'estomac avec Co³ Na² en solution à 5 p. 100.

Il mourut au bout de trente-six heures après son admission et à ce moment son sucre sanguin était de 3 g. 82 par litre. Température, 102° F. soit 38°9 C. Pouls, 100. Respiration, 24. Grosse quantité d'acétone dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Autopsie. — Congestion hypostatique des poumons avec signes d'invasion broncho-pulmonaire. Néphrite chronique diffuse et parenchymateuse. Foyer de nécrose dans le foie avec dégénérescence graisseuse. Œdème cérébral. Infiltration fibreuse chronique interstitielle du pancréas.

Le pancréas augmenté de volume : 33 centimètres de long, était ferme à la palpation, fibreux et nettement lobulé. La coupe histologique montra un tissu fibreux dense qui se réduisait à des cicatrices visibles dans de nombreux espaces.

Dans sa répartition, le tissu fibreux tendait à isoler un grand nombre d'acini et le tissu néoformé constituait de grosses capsules autour des lots de Langerhans. Ces derniers étaient diminués en nombre et présentaient une infiltration fibreuse. Les cellules étaient troubles, mais le cytoplasme était apparemment intact.

Dans les reins, il y avait une dégénérescence graisseuse avancée et une nécrose complète, entourant principalement les grandes cellules épithéliales. Seuls l'épithélium des tubes collecteurs était normal. Les glomérules étaient augmentés de volume avec une petite infiltration cellulaire, mais avec une dégénérescence marquée.

OBSERVATION X.

(Résumé des 4 cas de coma diabétique publiés par WARBURG (E.), in *Acta Medica Scandinav.*, Stockholm, 3 janvier 1925, vol. LXI, fasc. IV-V, p. 301.)

OBS. I. — P. A. H., homme de 57 ans. Poids 60 kilogs.

A son entrée le malade est dans le coma. Dans ses urines, on note de la glycosurie, mais pas d'acétone (réaction de Legal) ni d'acide diacétique (réaction de Gerhardt), ses respirations sont parfois très profondes, mais pas de dyspnée symptomatique; son haleine ne sent pas l'acétone. Les muqueuses et la peau sont très sèches. Le pouls, petit, atteint 120 pulsations.

Le taux de sucre dans le sang dépasse 3,8 p. 1.000; mais il revient à un chiffre normal : 0,55 p. 1.000 après une semaine de traitement à l'insuline. On lui administre en outre à plusieurs reprises du sérum salé physiologique par voie sous-cutanée. La température a été normale tout le temps. Volume des urines : 600 cm³. Il dépassera un litre à la fin de la semaine suivante.

A aucun moment on ne trouvera dans l'urine de l'acétone ou de l'acide diacétique.

En trois jours le malade a beaucoup repris; il redevient conscient et quinze jours après on arrête l'insuline. Il sort de l'hôpital après un mois, complètement rétabli.

Deux mois plus tard, ce malade est réadmis à l'hôpital. Il n'a pas suivi le régime prescrit, mais se sent très bien. Il a gagné 5 kilos.

A son entrée, il a 2 grammes p. 1.000 de sucre dans le sang et présente de l'œdème malléolaire. Acétone et acide diacétique sont toujours absents dans les urines. Il sort de nouveau de l'hôpital avec un taux normal de sucre sanguin.

Ce sujet va travailler pendant trois mois, au cours desquels il aura recours à des injections répétées d'insuline. Puis gonflement et œdèmes des membres; le malade cesse les injections et entre encore à l'hôpital.

A ce moment :

taux de sucre dans le sang, 1,7 p. 1.000;

taux d'urée sanguine, 0,48 par litre;

épreuve de la P. S. P. : 41 p. 1.000 des 6 milligrammes injectés par voie intraveineuse sont éliminés après une heure.

L'haleine du malade sent l'acétone, mais on ne trouve encore pas d'acétone, ni d'acide diacétique dans l'urine.

On lui fait suivre un régime approprié : 2.200 calories ainsi réparties : 180 d'hydrates de carbone, 360 d'albuminoïdes, 1.660 de graisses. Le malade revient à la santé et sort guéri.

Obs. II. — A... (J.), femme, 41 ans, mariée. Poids 68 kilos.

A son entrée, elle est très faible. Dyspnée : type Cheyne-Stokes, mais pas de Kussmaul. Elle entre peu après dans le coma. Le pouls très petit est à 120. Le foie dépasse de deux travers de doigts le rebord costal. L'urine contient du sucre, mais *pas d'acétone* (réaction de Legal), *pas d'acide diacétique* (réaction Gerhardt) et *pas d'albumine*. L'haleine sent l'acétone. Température d'entrée : 35° 8.

Jamais, chez elle, on ne trouvera de l'acétone ou de l'acide diacétique, mais cinq jours après son admission, on découvre dans l'urine des cylindres, de l'albumine et des colibacilles. La température atteint alors 38° et y demeurera quinze jours.

Taux du sucre sanguin : 1,6 p. 1.000.

Volume des urines : 450 cm³.

Taux d'urée sanguine : 2 g. 70.

Traitée à l'insuline, stimulants, sérum physiologique. Les premiers jours elle était complètement obnubilée, ne savait pas où elle se trouvait, mais au bout de quelques jours, elle est transformée, s'intéresse à son entourage et a bon appétit. Elle ne se rappelle rien du temps de son coma. L'augmentation de volume du foie disparaît; en même temps, la diurèse remonte et atteint 1.450 cm³. Plus d'urémie, la malade sort rétablie avec un régime de 1.600 calories : 70 d'hydrates de carbone, 280 d'albuminoïdes, 1.250 de graisses.

Obs. III. — K... (J.), 21 ans. Non mariée. Poids 55 kilos.

Déjà diabétique depuis trois ans et demi.

Elle a été admise une première fois à l'hôpital pour diabète. On avait constaté de la polyurie essentielle, de la polydypsie et dans les urines, 7 g. 4 de glucose, avec présence d'acétone. Pendant le traitement, la glycosurie disparaît sans phénomènes d'acidose. Elle sort bien rétablie.

Cette femme travaille un mois en suivant un régime strict, puis elle est réadmise. Amaigrie, faible, elle a soif continuellement. Volume des urines 650 cm³. Pas d'acidose. Après traitement, elle sort de l'hôpital sans glycosurie, avec un régime approprié : 2.200 calories.

Neuf mois plus tard, nouvelle entrée à l'hôpital.

Volume des urines : 1.800 cm³ avec 7 grammes de sucre par litre.

Sucre dans le sang : 4 g. 9 p. 1.000.

Acidose considérable qui disparaît au cours du traitement. Jamais on ne trouve d'albumine au cours de ces trois séjours à l'hôpital. Elle sort et travaille pendant deux années.

Puis, tout à coup, on doit la faire entrer à l'hôpital, d'urgence. Brusquement elle a souffert d'un mal de tête atroce. Elle est très affaiblie. Le jour suivant, sa respiration prend le type Kussmaul et son haleine sent fortement l'acétone. Plus tard, dans la journée, elle entre dans un coma profond. Pouls, 130. Température, 38°. L'urine contient du sucre, mais, chose curieuse, *ni acétone, ni acide diacétique*. Puis apparaît l'albuminurie. On la traite par des injections de sérum physiologique, de toni-cardiaques et d'insuline.

Pendant quelques jours elle va mieux, reprend connaissance, mais demeure agitée. Taux du sucre : 4 g. 2 p. 1.000.

Puis la malade n'urine plus pendant trois jours. Finalement elle entre dans le coma. Dyspnée, type Kussmaul, température 40° 6, et meurt dans la journée.

Autopsie. — Mort par coma diabétique, anurie; on trouve : néphrite parenchymateuse aiguë. Les deux reins sont augmentés de volume. La substance corticale a subi la dégénérescence graisseuse, cette dégénérescence s'étend par stries à travers la substance tubuleuse.

OBS. IV. — D... (R.), homme, 62 ans.

Diabétique depuis 25 ans, n'a jamais suivi de régime. Entre à l'hôpital (chirurgie) pour lithiase cholédocienne. Il est abattu. On le remonte par des toni-cardiaques. L'urine contient 10 grammes de sucre par litre et son haleine sent fortement l'acétone. Il passe en médecine. A son arrivée en médecine, il est très faible et dans un coma profond avec dyspnée, type Kussmaul.

On le traite à l'insuline et par des toni-cardiaques à haute dose. Il meurt le lendemain.

Taux du sucre dans le sang : 4 g. 8 p. 1.000. Taux d'urée sanguine : 1 g. 4.

Il y avait du sucre en abondance dans les urines, mais *pas d'acide diacétique* et seulement de *légères traces d'acétone*.

L'autopsie révèle : artério-sclérose de l'aorte; emphysème des poumons; reins augmentés de volume, dont la capsule s'enlève très facilement. Les pyramides, sont plus foncées et séparées du cortex par une zone étroite et rouge.

OBSERVATION XI.

(M. LABBÉ et R. BOULIN, *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 3 mars 1933.)

V... (M.), 53 ans.

Antécédents familiaux. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Ancien obèse polyphage; a pesé 86 kilos pour une taille de 1 m. 69.

Histoire de la maladie. — Diabétique depuis trois ans; pendant un an, il ne se soigne pas et voit sa glycosurie s'élever jusqu'à 150 grammes par vingt-quatre heures; depuis deux ans, il suit un régime assez réduit en hydrates de carbone (60 grammes environ) et se fait quotidiennement une injection de 1 cm³ d'insuline; il conserve une glycosurie légère (4 à 5 p. 100 par vingt-quatre heures), et de l'acétonurie (1 à 2 grammes de corps acétoniques par vingt-quatre heures).

Le 11 septembre 1932, ayant suspendu depuis quelques jours

les injections d'insuline et ne suivant plus son régime, il est pris de vomissements et de vertiges.

Dans la nuit du 11 au 12 septembre, survient une dyspnée atroce : le médecin appelé diagnostique une crise d'asthme et lui fait, sans résultat appréciable, une injection d'évartmine.

Examen du malade. — Nous examinons le malade le 12 septembre, à 10 h. 30.

Il est assis sur le bord du lit, les jambes pendantes, en proie à une suffocation atroce; le rythme respiratoire est celui de Kussmaul.

Examen des poumons, négatif.

Bruits du cœur, normaux. Pouls, 120. Tension, 15-9 (Vaquez).

Réflexes normaux. Globes oculaires, de consistance normale.

Urines : recueillies par sondage; glycosurie faible; réactions de Gerhardt et de Legal, négatives.

Malgré les résultats fournis par l'examen des urines, nous décidons, en raison des signes cliniques, de considérer et de traiter le malade comme s'il était atteint de coma diabétique, tout en prenant nos dispositions pour faire mesurer la réserve alcaline.

Evolution et traitement. — 11 h. 30 : 40 unités d'insuline.

12 heures : 40 unités d'insuline.

13 heures : 40 unités d'insuline. A cette heure, on prélève du sang et des urines pour les examens de laboratoire qui donnent les résultats suivants :

Sang :

Réserve alcaline, 12,74 volumes de CO₂ p. 100;

Corps acétoniques, 2 g. 28 p. 1.000;

Urée, 0 g. 80.

Urines :

Corps acétoniques totaux, 6 g. 67;

Albuminurie, ++;

Cylindres granuleux, ++.

14 heures : 40 unités d'insuline; la dyspnée de Kussmaul commence à s'atténuer.

13 heures, 16 heures, 17 heures : 40 unités d'insuline.

17 h. 30 : la dyspnée de Kussmaul a disparu; tension artérielle : 12-7.

Urines :

Glycosurie, ++;

R. Legal, ++;

R. Gerhardt, ++.

Après avoir étudié les diverses observations rangées sous le titre de « coma diabétique sans acétonurie », on est en droit de discuter le diagnostic pour certaines d'entre elles qui donnent prise à la critique. En effet, quelques-unes de ces observations ne contiennent pas de données suffisantes à un diagnostic solidement établi, telle l'observation de Rivillet où l'on ignore la mesure de la réserve alcaline et le taux de l'urée sanguine, tels les deux cas relatés sommairement par J. Rosenbloom où il n'est fait aucune allusion au taux de l'urée sanguine ni à la mesure de la réserve alcaline.

Le cas de Høst est contestable également pour les mêmes raisons. Kjelland-Mördre nous fournit, par contre, une observation très complète, mais ici le taux de l'urée sanguine s'élève à 2 g. 57 et les urines ont une réaction pour l'albumine fortement positive. On serait tenté de porter ici le diagnostic de « coma urémique » chez un diabétique si la glycérine n'était de 9 pour 1.000.

Les mêmes objections peuvent être faites à l'observation de W. P. Argy.

Par contre, les observations de Mac Caskey et de Feinblatt sont vraiment typiques : leur diagnostic ne peut se discuter.

Warburg nous présente quatre observations remarquables. La première avec une glycémie de 3 g. 8 et une urée sanguine de 0 g. 48 par litre est peu discutable au point de vue diagnostic. Mais, dans la dernière observation, le taux de l'urée sanguine étudiée au cours de plusieurs analyses donne successivement les résultats suivants : 1 g. 29, 2 g. 70, 2 g. 15, 0 g. 50, 0 g. 25, puis le 4 avril à nouveau 1 g. 75 !

Le cas n° III ne nous donne pas le taux de l'urée sanguine et enfin, dans le cas n° IV, la glycémie oscille aux environs de 4 à 5 grammes par litre, tandis que l'urée sanguine atteint 1 g. 40.

Dans l'observation de M. Labbé et R. Boulin le diagnostic de coma diabétique pur n'est pas discutable malgré un taux d'urée sanguine un peu élevé : 0 g. 80 par litre.

Enfin, dans les deux observations que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Mauriac, le diagnostic peut être posé fermement, car il s'appuie, d'une part, sur des signes cliniques tout à fait classiques, et de l'autre sur des données fournies par le laboratoire; une glycémie élevée : 3 grammes par litre dans la première observation; 6 g. 66 dans la deuxième; une forte glycosurie : 25 grammes dans le premier cas et 42 g. 90 dans le second; une diminution de la réserve alcaline 5 volumes et 16,8 volumes. Enfin une azotémie de 0 g. 33 par litre.

L'examen des divers résultats fournis par le laboratoire concernant le sang et l'urine nous permet donc, dans cette revue générale des divers cas de comas diabétiques sans acétonurie signalés dans la littérature médicale jusqu'à ce jour, d'être éclectiques et de ne retenir sous ce titre que les observations où les signes de lésions rénales décelées par l'analyse sont discrètes et excluent catégoriquement l'idée d'un coma urémique.

En définitive, nous devons donc nous en tenir uniquement aux deux observations recueillies dans le Service de M. le Professeur Mauriac, à celle de MM. Labbé et Boulin, à celles de Mac Caskey, de Feinblatt, de Argy et au cas n° 1 de Warburg. Elles seules nous apportent des garanties formelles au point de vue du diagnostic.

CHAPITRE III

PATHOGENIE DES COMAS DIABETIQUES SANS ACETONURIE

Si nous nous en tenons aux observations typiques précédentes, nous sommes amenés à constater que, dans ces divers cas, le coma diabétique a toujours revêtu la forme acidotique, comme nous l'a prouvé un abaissement constant de la réserve alcaline toutes les fois où elle a été recherchée :

Cas de Feinblatt : 14,3 volumes, au lieu de 52 volumes de CO_2 ;

Cas de M. Labbé : 12,3 volumes, au lieu de 52 volumes de CO_2 ;

1^{re} observation de M. le Professeur Mauriac : 5 volumes, au lieu de 52 volumes de CO_2 ;

2^e observation de M. le Professeur Mauriac : 16 volumes, au lieu de 52 volumes de CO_2 .

Une question se pose alors. Pourquoi l'acétone et l'acide diacétique ne passent-ils pas dans l'urine ?

Trois hypothèses peuvent nous servir à expliquer cette absence d'acétonurie. Dans ces cas, le coma pourrait être un coma acidotique mais non cétosique. Il faudrait alors faire intervenir dans la cause du coma une substance toxique inconnue qui se développerait à la faveur du diabète et à période terminale. Pour certains auteurs, cette substance appartiendrait au groupe des polypeptides. Mais dans les observations que nous avons relatées, aucun corps de ce genre n'a pu être décelé et cette hypothèse n'a que la valeur

d'une hypothèse de travail, que des recherches plus approfondies justifieront peut-être dans des observations futures.

L'observation de M. Labbé et R. Boulin nous permet d'envisager également une autre explication. Ces auteurs, en effet, trouvèrent dans les urines une quantité de corps acétoniques totaux égale à 6 g. 57 par litre. L'absence de la réaction de Gerhardt et de la réaction de Legal permit à ces auteurs de considérer ces chiffres comme représentant exclusivement de l'acide β -oxybutyrique.

Ainsi les corps cétoniques pourraient s'éliminer uniquement sous la forme d'acide β -oxybutyrique que les réactions de Gerhardt et de Legal ne révèlent pas. Il aurait été souhaitable que la recherche et le dosage de l'acide β -oxybutyrique aient été effectués dans ces cas particuliers de comas diabétiques sans acétone ni acide acétylacétique dans les urines; ces analyses auraient permis d'éclaircir beaucoup la pathogénie de ces comas.

On peut enfin se demander si l'absence d'acide acétylacétique et d'acétone dans les urines ne peut être attribuée à un obstacle créé par un certain degré d'insuffisance rénale à l'élimination de ces corps.

Ce dernier cas semble le plus fréquent. En effet, au cours du coma diabétique on a souvent signalé des signes urinaires de lésions rénales : albuminurie, cylindrurie. Kulz a même décrit des cylindres spéciaux dont l'apparition permettrait de prévoir l'imminence du coma. Les données des examens anatomo-pathologiques qui révèlent non pas de la sclérose mais des lésions dégénératives plus ou moins étendues : rein gros et jaune, infiltration glycogénique des cellules tubulaires, nécrose de coagulation de ces mêmes cellules, altération de la branche descendante de Henlé, viennent encore corroborer cette hypothèse.

En outre, l'oligurie est habituelle et souvent très marquée dans le coma diabétique, la glycosurie est souvent très modérée malgré une hyperglycémie élevée.

L'élévation du taux de l'azote protéinique du sérum

est fréquente au cours du coma diabétique; cette hyperazotémie est très délicate à interpréter d'ailleurs, car, en dehors du rein, d'autres facteurs interviennent dans son apparition : augmentation du catabolisme protéique, déficience fonctionnelle du foie et surtout, oligurie.

Pour démontrer aussi dans une certaine mesure le rôle de l'insuffisance rénale, il serait nécessaire que l'on ait effectué au même moment le dosage des corps cétoniques dans le sang et dans les urines. Ce qui n'a pas été fait le plus souvent. Or M. Labbé et R. Boulin, qui ont fait ces deux recherches, ont été frappés par le contraste entre le taux élevé des corps acétoniques du sang (2 g. 28), et le taux relativement modéré des corps acétoniques des urines (5 g. 67).

Dans l'observation de W. P. Argy, également, alors que dans les urines il n'y a pas trace d'acétone ni d'acide diacétique, un dosage de l'acétone dans le sang et le liquide céphalo-rachidien en révèle une forte quantité.

Enfin, on a constaté très souvent la disparition terminale des corps cétoniques dans les urines dans les cas de comas diabétiques sous l'influence d'une cause indéterminée.

En définitive et en raison des arguments qui précèdent, il semble que l'on puisse rationnellement se rallier suivant les cas à l'une ou l'autre des deux dernières hypothèses que nous avons envisagées : les corps cétoniques s'éliminant sous forme d'acide β -oxybutyrique ou étant retenus par le filtre rénal devenu insuffisant.

Mais, quelle que soit l'explication pathogénique, l'existence de comas diabétiques sans acétonurie semble incontestable. Ces comas représentent un type clinique bien caractérisé, qui, sans être fréquent, n'est cependant pas une rareté pathologique. Donc, en présence de comas réunissant les autres signes cliniques du coma diabétique classique, le médecin, malgré l'absence de la réaction de Gerhardts et de la réaction de Legal, ne devra pas hésiter à poser un diagnostic positif de coma diabétique et instituera immédiatement un traitement insulinique intensif.

CONCLUSIONS

L'étude précédente nous permet de tirer les conclusions suivantes :

I. — Il existe des comas diabétiques au cours desquels les réactions de Gerhardt et de Legal sont négatives, témoignant de l'absence d'acétone et d'acide diacétique dans les urines.

II. — La réaction de Legal et celle de Gerhardt, comme tant d'autres réactions, ne doit être considérée comme ayant sa pleine valeur que lorsqu'elle est positive.

III. — Ces comas sans acétonurie sont cependant des comas acidotiques, comme le démontre l'abaissement de la réserve alcaline, toutes les fois où elle a été mesurée.

IV. — La pathogénie de ces comas diabétiques sans réaction de Gerhardt ni de Legal est d'explication encore imprécise. Les seules hypothèses qui soient à retenir sont :

- 1° Celle où les corps cétoniques seraient éliminés sous forme d'acide β -oxybutyrique;
- 2° Celle où ils seraient arrêtés par suite de l'insuffisance rénale.

Des recherches systématiques seront nécessaires pour préciser ce mécanisme.

V. — En pratique, lorsque existent tous les autres signes cliniques et biologiques du coma diabétique, l'absence des réactions de Gerhardt et de Legal ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

VU, POUR LE DOYEN :
L'Assesseur,
J. GUYOT.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
P. MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 12 décembre 1933.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ARGY (William P.). — An unusual case of hyperglycemia with coma associated with an absence of acetone in urine : report of a case. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 31 déc. 1925, p. 1236.
- ARTHUS. — Chimie biologique. Masson, édit.
- BOULIN (R.). — Le coma diabétique. *Rev. de méd.*, n° 4, 1929.
- BENNETT (I.). — Le coma diabétique. *Gaz. des hôp.*, n° 44, 1^{er} juin 1932.
- BÜLOW (V.) et HANSEN. — Le comportement des corps acétoniques dans le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien et, en particulier, du point de vue du coma diabétique. *Acta medica Scandinavica*, t. LXXII, n°s 5-6, 30 déc. 1929.
- CASKEY (Mac). — A case of fatal diabetic coma without diacetic or β -oxybutyrique acid. *Journ. amer. med. Assoc.*, 66, p. 350, 29 janvier 1916.
- COULOUMA. — Considérations sur un cas de coma diabétique. Soc. méd. milit. franç., séance du 8 mai 1930.
- DAUTREBANDE (L.). — Rapport sur l'acidose. XVIII^e Congrès médical, Nancy, 16 juill. 1925.
- DELMAS-MARSALET. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 juin 1932, n° 16.
- DESGREZ (A.), BIERRY (H.) et RATHERY (F.). — Diabète et acidose. *C. R. Soc. de biol.*, Paris, 1922, LXXXV, p. 245-247.
- DESGREZ (A.), BIERRY (H.) et RATHERY (F.). — Etat d'acidose. Méthode d'épreuve et traitement. *C. R. Acad. des Sciences*, Paris, 1922, CLXXV, p. 117-119.

- DELORE. — Acidose rénale et acidose diabétique. *Journ. de méd. de Lyon*, 1924, n^{os} 116 et 118.
- De l'alcalinité et de l'acidité des milieux biologiques. Concentration en ions hydrogène. *Journ. de méd. de Lyon*, 5 juin 1924, p. 333.
- EVANS (G.). — Diabetic coma without ketonuria. *Lancet*, Londres, 1923, L, 77.
- FEINBLATT (H. M.). — Cas fatal de coma diabétique chez un jeune enfant avec faible acétonurie et forte proportion d'acétone dans le liquide céphalo-rachidien. *Arch. int. méd.*, Chicago, 1924, XXXIV, p. 508-510.
- GRÉ (J.). — Pathogénie de l'acidose et du coma diabétiques. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 juin, n^o 17, p. 465.
- HAUTEFEUILLE (M.). — A propos du diagnostic et du traitement du coma diabétique. *Gaz. méd. de Picardie*, n^o 60, oct. 1927, p. 299.
- HERMANN (VON) BEUNHOLD. — Uber das coma diabeticum. *Zentralbl. f. Inn. Med.*, 21 sept. 1929, p. 881, n^o 38.
- HÖST (H. F.). — Koma diabeticum. *Norsk Magazin*, Kristiania, n^o 12, déc. 1920.
- JUNIOR. — Sobre un caso de coma diabetico. *A Folha medica*, déc. 1927, p. 287.
- KJELLAND-MÖRDRE (S.). — A case of diabetic coma with renal insufficiency. *Acta med. scandinavica*, Stockholm, 1921, L V, p. 511.
- LABBÉ (M.). — Leçons cliniques sur le diabète. Masson, édit., 1932.
- LABBÉ (M.) et BOULIN (R.). — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 13 mars 1933, n^o 8.
- Les comas chez les diabétiques. *Pratique méd. franç.*, avril 1928, p. 193.
- LANNELONGUE. — Coma diabétique. Thèse de Toulouse, 1913.
- MAURIAC (P.). — Traitement du diabète par le praticien. *Paris médical*, 1^{er} juillet 1933.
- MAYER (R.), RATHERY et SCHOEFFER. — Lésions du foie et du rein à la suite d'injections des acides butyriques et oxybutyriques α et β . *Soc. de biol.*, 25 nov. 1911.

- MERKLEN, WOLFF et BECART. — Importance du dosage de l'urée dans le coma diabétique. Soc. méd. des hôp., 5 mars 1926.
- RAMOND (L.). — Le coma diabétique. Vigot frères, édit.
- REVILLET. — Coma chez un diabétique sans acétonurie. *Lyon médical*, n° 122, p. 815, 1914.
- ROSENBLUM (J.). — *New-York Med. Journ.*, 1925.
- SALOMONSEN-HARBOE. — *Acta med. Scandinavica*, 27 sept. 1926.
- VERAIN (M.) et CHAMETTE (J.). — Le pH en biologie. Masson, édit., 1930.
- VIOLLE (L.). — Recherches sur la pathogénie du coma diabétique. Thèse de Paris, 1910.
- WARBURG (E.). — Some cases of diabetic coma. *Acta med. Scandinavica*, Stockholm, 3 janv. 1925, vol. LXI, fasc. IV-V, p. 301.
- WELCKER (A.). — Acidose. Réserve alcaline et pH sanguin. Thèse de Paris, 1926.
- WEIL. — Les comas du diabète. *La Méd. Internat.* n° 12, déc. 1928, Paris.

